

Carcinoma neuroendocrino primario de esófago. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Wilberth Raúl Méndez-Vivas,* Norma Leonor Salazar-Chavoya,†
Raúl Vázquez-Pelcastre,§ María del Carmen Pereyra-Balmes^{||}

RESUMEN

El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas primario de esófago es un tumor raro, agresivo y de pobre pronóstico; el tratamiento combinado empleando quimioterapia, radioterapia y cirugía parece efectivo. Se presenta el caso de un paciente masculino de 48 años, de difícil diagnóstico, que ingresa por pérdida de peso y disfagia a sólidos hasta la afagia, con evolución de 11 meses. El ultrasonido endoscópico refiere un engrosamiento irregular de las paredes del esófago hasta la adventicia con formación de fístulas y estenosis, tumor de apariencia submucosa, sin infiltrar órganos adyacentes y sin adenopatías; en la TAC se aprecia el mismo resultado; las biopsias realizadas en tres endoscopias no son concluyentes. Se decide realizar una esofagectomía transhiatal. En el reporte histopatológico se refiere carcinoma de células pequeñas circunferencial de esófago que infiltra submucosa y capas musculares, fundus gástrico sin alteraciones, 15 ganglios linfáticos con hiperplasia linfoide, límites quirúrgicos libres de tumor. En la IHQ, las células fueron positivas para sinaptofisina y cromogranina A, y el índice de marcaje Ki-67 fue de 70 a 80%. Estos hallazgos confirman el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. Posteriormente, recibió manejo adyuvante con 5-FU y cisplatino; ha recibido seguimiento por nueve meses sin evidencia de recaída.

Palabras clave: Carcinoma neuroendocrino, esófago, esofagectomía transhiatal.

ABSTRACT

Primary neuroendocrine small cell carcinoma of the esophagus is a rare, aggressive and of poor prognosis tumor, combination therapy using chemotherapy, radiotherapy and surgery appear effective for them. The case of a male patient of 48 years admitted for difficult diagnosis weight loss and dysphagia to solids to aphagia, with evolution of 11 months, the endoscopic ultrasound refers irregular thickening of the walls of the esophagus to the adventitia with fistula formation and stenosis, submucosal appearance tumor not infiltrating adjacent organs and without lymphadenopathy, same result can be seen on CT, biopsies performed in 3 endoscopies are inconclusive, we decided to perform a transhiatal esophagectomy, carcinoma histopathology report refers small circumferential infiltrating esophageal submucosa and muscle layers, unaltered gastric fundus, 15 lymph nodes with lymphoid hyperplasia, tumor-free surgical limits cells. In IHC cells were positive for synaptophysin

Recibido para publicación: 06 junio 2014. **Aceptado para publicación:** 14 septiembre 2014.

* Servicio de Oncología Quirúrgica, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

† Servicio de Oncología, Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS, Delegación Yucatán.

§ Servicio de Cirugía General, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

^{||} Maestra en Farmacia, Unidad de Farmacovigilancia, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

Correspondencia:

Dr. Wilberth Raúl Méndez Vivas
26 Núm. 199, interior 729, entre 15 y 7,
Col. Altabrisa, 97130, Mérida, Yucatán, México.
Tel: (999) 9435668
E-mail: dr.wilberthmendez@hotmail.com

and chromogranin A labeling index and Ki-67 was 70 to 80%. These findings confirm the diagnosis of small cell neuroendocrine carcinoma, in subsequent management patient received adjuvant 5-FU and cisplatin, has been followed for 9 months without evidence of relapse.

Key words: Neuroendocrine carcinoma, esophagus, transhiatal esophagectomy.

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas (*oat-cell*) constituyen una variedad histológica de neoplasia cuya presentación más frecuente es a nivel pulmonar, representando del 20 al 25% de todos los tumores malignos pulmonares. La localización extra pulmonar es muy infrecuente, aunque se han descrito en diversas localizaciones: miocardio, sistema nervioso central, vejiga, próstata y tracto digestivo, siendo el esófago el asiento más frecuente; también se dan en el área colorrectal, estómago, páncreas y vía biliar principal. Todos estos tumores se caracterizan por su gran agresividad y mal pronóstico, con metástasis en la mitad de los casos al momento del diagnóstico. El *oat-cell* esofágico representa, según las series, entre el 1 y el 2.8% de los casos de cáncer de esófago, llegando hasta un 9% en Japón. Debido a que se trata de una enfermedad rara (la primera descripción fue realizada por McKeown en 1952), no se han registrado en el mundo más de 300 casos. El cuadro clínico es similar al de cualquier cáncer de esófago, siendo la disfagia el síntoma principal y, con gran frecuencia, un cuadro consuntivo asociado. Debido a la rareza de los casos y los pocos estudios realizados, no hay un tratamiento estándar, habiéndose descrito diversas estrategias quirúrgicas y médicas oncológicas (quimioterapia y radioterapia); a pesar del manejo agresivo, la mortalidad sigue siendo muy elevada.

Se presenta el caso clínico de un paciente joven, de sexo masculino, con presentación aparentemente temprana y evolución favorable, aunque con un periodo de seguimiento corto.

REPORTE DEL CASO

Paciente masculino de 48 años con antecedente de diabetes mellitus de tipo 2 sin seguimiento regular, tabaquismo intenso desde los 13 años –dos cajetillas al día–, antecedente de etilismo y consumo de drogas (cocaína) suspendido desde hace dos años, que ingresa al Servicio de Medicina Interna con historia de disfagia progresiva hasta llegar a la afagia, reflujo, pirosis y dolor retroesternal; pérdida de peso de aproximadamente 20 kilogramos, astenia y adinamia.

Se realizan tres panendoscopias en las cuales se aprecia deformidad del tercio inferior del esófago con estenosis por compresión extrínseca que dificulta el paso del endoscopio, con pseudodivertículos, la mucosa con elasticidad rígida y consistencia ahulada (*Figura 1*). Se toman múltiples biopsias que no son concluyentes. Se realiza ultrasonido endoscópico (*Figura 2*) con biopsia por aspiración en la que se aprecia engrosamiento de las paredes del esófago que afecta de forma irregular hasta la adventicia, aunque sin que se aprecie infiltración a órganos vecinos; no se aprecian adenopatías. En la TAC se aprecia un engrosamiento de la pared del esófago en forma infiltrativa en el tercio distal con aparente infiltración del cardias y estenosis; no se aprecian adenopatías.

Se decide realizar una esofagectomía transhiatal con gastroplastia intratorácica (*Figuras 3A-C*), misma que se realiza sin complicaciones. En el reporte histopatológico (*Figura 4*), se refiere que las células tumorales se disponen en estructuras microtubulares, con células pequeñas y redondas que contienen escaso citoplasma y exhiben intensa la mitosis 51/10 CAP; con diagnóstico de carcinoma de células pequeñas circunferencial de esófago que



Figura 1. Panendoscopia, se aprecia la deformidad del tercio inferior del esófago con estenosis y formación de pseudodivertículos.

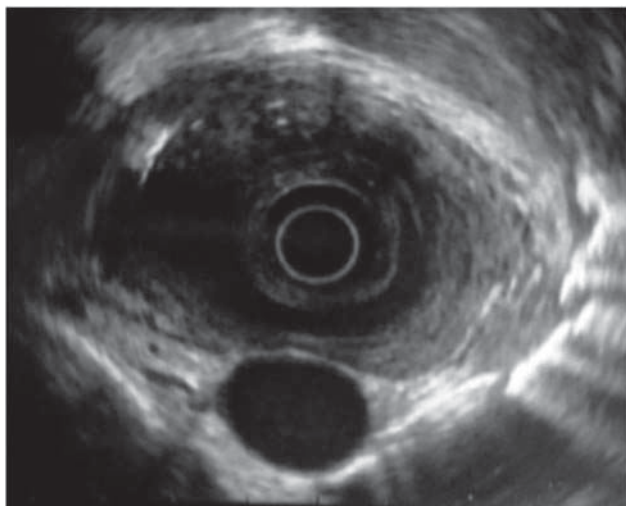


Figura 2. Ultrasonido endoscópico, se aprecia la lesión submucosa sin infiltración a órganos vecinos y sin adenopatías.

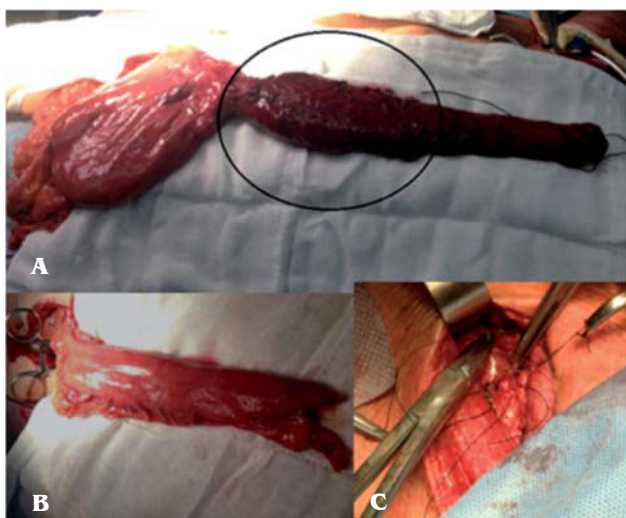


Figura 3. **A)** Esófago resecado aún unido al estómago; en el círculo se aprecia el tumor esofágico, **B)** gastroplastia y **C)** reconstrucción con anastomosis gastrofaríngea.

infiltra submucosa y capas musculares, fundus gástrico sin alteraciones, ocho ganglios linfáticos con hiperplasia linfocítica, límites quirúrgicos libres de tumor. En la inmunohistoquímica, las células fueron positivas para sinaptofisina y cromogranina A y el índice de marcaje Ki-67 fue de 70 a 80%. Estos hallazgos llevaron al diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. El paciente recibió posteriormente manejo adyuvante con 5-FU y cisplatino. Ha recibido seguimiento por nueve meses sin evidencia de recaída.

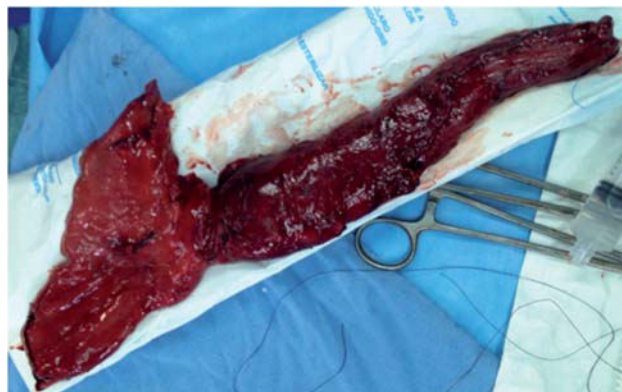


Figura 4. Pieza quirúrgica, esófago y unión gastroesofágica.

DISCUSIÓN

El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de esófago es una entidad histológica de escasa incidencia pero altamente agresiva, lo que dificulta la realización de estudios prospectivos, siendo el esófago la localización extrapulmonar más frecuente.¹ El término *oat-cell* es probablemente el más utilizado, aunque no el único, pues hay otras denominaciones que comprenden la misma entidad: microcitoma, carcinoma indiferenciado, carcinoma anaplásico, carcinoma de células de Kultchinsky.² La proporción de este tumor es de 2:1 para el sexo masculino; aparece fundamentalmente entre la sexta y octava décadas de la vida.³ Los principales síntomas son disfagia rápidamente progresiva y pérdida de peso (al igual que en el resto de los tumores esofágicos).^{1,3-6} Afecta casi exclusivamente al tercio medio e inferior del esófago.⁷ El diagnóstico es casi siempre muy tardío (con metástasis en el momento del diagnóstico en la mitad de los casos),^{7,8} presentándose con gran agresividad. Su pronóstico es realmente sombrío, con una supervivencia media de 7-8 meses,⁹ aunque, excepcionalmente, se registra algún caso de supervivencia elevada de hasta 37 meses.¹⁰ En un trabajo publicado por Casas, en una serie de 199 pacientes con carcinoma de esófago microcítico se determinan los factores pronósticos que influyen en la supervivencia, siendo el más determinante de todos ellos la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico (en enfermedad localizada, una supervivencia media de ocho meses, y en enfermedad avanzada, tres meses). También consideraron otros factores como la edad, el tamaño del tumor o el tipo de tratamiento recibido.¹¹ Por otro lado, es importante mencionar la importancia del ultrasonido endoscópico, que delimita con gran precisión la profundidad en la infiltración de la pared esofágica y estructuras

adyacentes, las dimensiones de la neoplasia primaria y la existencia o no de adenopatías a nivel mediastínico (aunque no sirve para descartar la existencia de metástasis sistémicas, para lo que la TAC continúa siendo la mejor prueba complementaria);^{1,3,8} y la PET (tomografía con emisión de positrones), que puede revelar imágenes de depósito patológico tanto a nivel local como locorregional o a distancia, que podrían no ser visualizadas en la TAC.^{8,9} En el momento del diagnóstico, están presentes casi de manera constante adenopatías locorregionales y metástasis a distancia en la mitad de los casos,^{7,8} con una secuencia de depósito más o menos ordenada, que podría ser hígado, ganglios a distancia, huesos, médula ósea, pulmón, piel y cerebro. En lo referente al mejor tratamiento para esta entidad, hay gran controversia, tanto por las propias particularidades del tumor como por la ausencia de estudios relevantes para dar recomendaciones concretas con fundamento.^{1,7,11,12}

Dado el avanzado estado de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la elevada agresividad de la misma, parece claro que las necesidades de tratamiento sistémico (quimioterapia) son prácticamente universales a todos los casos,¹¹ estableciéndose supervivencias variables de meses según lo avanzado de la enfermedad, en oposición a las escasas semanas de aquellos pacientes que no han recibido tratamiento alguno.^{11,12} A pesar de que se trata de un tumor quimiosensible en el que se aprecia, frecuentemente, muy buena respuesta inicial, incluso con desaparición evidente de lesiones en los estudios de imagen, al poco tiempo recidiva con gran virulencia hacia un fatal desenlace.^{2,13} En los esquemas quimioterápicos son varios los fármacos empleados (etopósido, doxorubicina, vincristina, bleomicina...) siendo la combinación de cisplatino y etopósido la más empleada en la actualidad¹⁴ (al igual que en el *oat-cell pulmonar*). La cirugía no supone la principal opción terapéutica y se propone sólo en los casos de enfermedad localizada en los que se debe plantear una cirugía con intención curativa.¹¹⁻¹⁴ En el resto de los casos, probablemente se trate de una indicación con fines paliativos, agotadas antes las posibilidades que supongan una menor agresión, como las endoprótesis esofágicas por vía endoscópica.¹⁵ Sin embargo, hemos de considerar que los casos que han registrado unas supervivencias mayores han recibido una terapéutica conjunta que incluía esofagectomía combinada con quimio- o radioterapia.^{14,15} El papel de la radioterapia no está bien definido y, probablemente, se pueda ceñir a casos como los citados anteriormente, de estadios localizados, en combinación con la cirugía.^{11,12,15}

En conclusión, se revisa el caso de un paciente relativamente joven que a pesar de continuar sin enfermedad posterior al tratamiento combinado con cirugía y adyuvancia con quimioterapia, tiene un alto riesgo de recaída, por lo que se requiere un seguimiento estrecho. No existe evidencia contundente que justifique el empleo de radioterapia a nueve meses de concluir el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- García-Fontgivell JF, Blázquez-Vilàs S, Mayayo-Artal E. Carcinoma de célula pequeña pulmonar combinado con adenocarcinoma y carcinoma escamoso. *Rev Española Patología*. 2005; 38 (3).
- Kim JH, Lee SH, Park J et al. Extrapulmonary small-cell carcinoma: a single institution experience. *Jpn J Clin Oncol*. 2004; 34 (5): 250-254.
- Brenner B, Tang HL, Klimstrad DS, Kelsen DP. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: a review. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (13): 2730-2739.
- Pantvaidya GH, Pramesh CS, Deshpande MS, Jambhekar NA, Sharma S, Deshpande RK. Small cell carcinoma of the esophagus: the Tata Memorial Hospital experience. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: 1924-1927.
- Shimoda T, Koizumi W, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Nakayama N et al. Small cell carcinoma of the esophagus associated with a paraneoplastic neurological syndrome: a case report documenting a complete response. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36 (2): 109-112.
- Ho KJ, Herrera GA, Jones JM, Alexander CB. Small cell carcinoma of the esophagus: evidence for a unified histogenesis. *Hum Pathol*. 1984; 15: 460.
- Law SY, Fok M, Lam KY et al. Small cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*. 1994; 73: 2894.
- Isolauri J, Mattila J, Kallionemi OP. Primary undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus: clinicopathological and flow cytometric evaluation of eight cases. *J Surg Oncol*. 1991; 46: 174-177.
- McFadden DW, Rudnicki M, Talamini MA. Primary small cell carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg*. 1989; 47: 475-480.
- Wu Z, Ma JY, Yang JJ, Zhao YF, Zhang SF. Primary small cell carcinoma of esophagus: report of nine cases and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2004; 10 (24): 3680-3682.
- Casas F, Ferrer F, Farrus B, Casals J, Biète A. Primary small cell carcinoma of esophagus: a review of the literature with emphasis on therapy and prognosis. *Cancer*. 1997; 80: 1366-1372.
- Huncharek M. Long-term survival associated with metastatic small cell carcinoma of the esophagus treated by chemotherapy, autologous bone marrow transplantation, and adjuvant radiation therapy. *Cancer*. 1994; 74: 217.
- Sengoz M, Abacioglu U, Salepci T et al. Extrapulmonary small cell carcinoma: multimodality treatment results. *Tumori*. 2003; 89: 274.
- Hoff PM, Pazdur R, Raghavan D, Brecher M, Johnson DH et al. Small cell carcinoma of the gastrointestinal tract: textbook of uncommon cancer. 2nd ed. West Sussex, UK: Wiley and Sons Ltd; 1999. pp. 463-467.
- Medgyesy CD, Wolff RA, Putnam JB Jr, Ajani JA. Small cell carcinoma of the esophagus: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience and literature review. *Cancer*. 2000; 88: 262-267.